



TITLE:

Heterogeneous fibroblasts underlie age-dependent tertiary lymphoid tissues in the kidney(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Satou, Yuuki

CITATION:

Satou, Yuuki. Heterogeneous fibroblasts underlie age-dependent tertiary lymphoid tissues in the kidney. 京都大学, 2017, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2017-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k20246>

RIGHT:

<http://insight.jci.org/kiosks/terms>

京都大学	博士（医学）	氏 名	佐藤 有紀
論文題目	Heterogeneous fibroblasts underlie age-dependent tertiary lymphoid tissues in the kidney（多様な線維芽細胞が加齢に伴う腎臓の3次リンパ組織形成に関わる）		
（論文内容の要旨）			
<p>高齢者は若齢者と比して腎障害が遷延し、末期腎不全へと高率に進展するが、その病態には不明な点が多く、有効な治療介入ができていない。本研究では高齢者腎臓病が遷延するメカニズムの解明を目的とした。</p> <p>まず若齢マウスと高齢マウスに複数の腎障害モデルを惹起し、若齢マウスでは組織修復が起こるのに対し、高齢マウスでは腎臓内に著明な炎症細胞の集簇が形成され、組織障害が遷延することを見出した。これらの集簇は主に T 細胞と B 細胞で構成され、これらの細胞の著明な増殖と活性化が認められた。さらに集簇内部に homeostatic chemokine である CXCL13 および CCL19 の発現、high endothelial venule の新生も確認された。以上よりこれらの炎症細胞集簇は3次リンパ組織(tertiary lymphoid tissue: TLT)として機能していると考えられた。 TLT は腎皮質および腎門部の血管周囲に認められ、周囲の組織を破壊しながら経時的に拡大し占拠性病変を形成する。高齢マウスでは、高度な腎障害モデルで TLT が増大したが、若齢マウスでは高度な腎障害を与えても TLT を認めなかった。TLT の面積は炎症性サイトカイン発現、腎機能低下、CXCL13 および CCL19 発現と正の相関を示した。さらに TLT 形成には多彩な線維芽細胞が関与することを見出した。前述の homeostatic chemokine は TLT 内部の線維芽細胞によって産生されていた。TLT 形成初期にはレチノイン酸(RA)合成の律速酵素 RALDH2 を発現する線維芽細胞が TLT を取り囲むのに対し、TLT 内部の線維芽細胞は神経堤マーカーp75NTR を発現した。これらの発現パターンと、線維芽細胞に RA を投与すると p75NTR 発現が誘導されたことから、TLT 外部の線維芽細胞から供給される RA が TLT 内部の線維芽細胞の形質転換に寄与する可能性が示唆された。TLT 形成後期には TLT 内部に p75NTR 陰性領域が生じ、CD21 陽性の濾胞樹状細胞が出現し、B 細胞領域を形成した。同時期に AID 発現も誘導され腎臓内での胚中心反応が示唆された。さらに腎臓の線維芽細胞を標識する <i>P0-Cre</i> マウスを用いた系譜追跡実験を行い、TLT 内外の多彩な線維芽細胞の殆どが <i>P0-Cre</i> で標識される同一系譜の細胞であることを見出した。23 ヶ月齢の超高齢マウスでは腎障害を受けなくても、上記と質的に同等な TLT が形成されること、加齢に伴い、腎臓における炎症性サイトカイン、CXCL13/CCL19 発現が上昇し、炎症性臓器へと変貌することも見出した。次に TLT を標的とした治療の可能性を検討する目的で介入実験を行った。CD4 モノクローナル抗体及びデキサメタゾン投与では TLTs は消失し、併せて腎線維化及び炎症性サイトカイン発現の低下も確認され、TLT を標的とした治療介入の可能性が示唆された。最後にヒト腎組織での検討を行ったところ、高齢者の約3割で腎 TLT が認められるのに対して若年者では腎 TLT を認めなかった。ヒト TLT の構成要素はマウス TLT と同等であることも確認され、加齢を背景とした TLT 形成は種を超えて保存された現象と考えられた。</p> <p>本研究では高齢者腎臓病の予後不良の一因としての TLT を同定するとともに、TLT が多彩な形質を獲得した同一系譜の線維芽細胞の相互作用により誘導されることを明らかにした。本知見は TLT の高齢者腎臓病の新規治療標的としての可能性を示唆するものであり、今後高齢者腎臓病の新規治療戦略の一助となることが期待される。</p>			

<p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>高齢者では若齢者と比して腎障害が遷延し、末期腎不全へと高率に進展するが、その病態には不明な点が多く、有効な治療介入ができていない。本研究では若齢マウスと高齢マウスに複数の腎障害モデルを惹起し、若齢マウスでは組織修復が起きるのに対し、高齢マウスでは顕著なリンパ球集簇とその増殖などを伴う3次リンパ組織が腎臓内に形成されることを見出した。高齢マウス腎の3次リンパ組織は周囲の組織を破壊しながら経時的に拡大するのに加えて、リンパ球の活性化を介して腎臓での炎症を遷延・賦活化した。さらに3次リンパ組織形成の過程では同一系譜由来の線維芽細胞が周囲の微少環境に応じて多彩な形質を獲得し、互いの相互作用を介して重要な役割を果たしていた。具体的にはレチノイン酸や CXCL13/CCL19 を産生する線維芽細胞などに分化することを明らかにした。CD4 モノクローナル抗体及びデキサメタゾン投与にて3次リンパ組織は消失し、腎予後が改善することも確認した。最後に、高齢ヒト腎臓の約3割において3次リンパ組織が観察され、その構成細胞・分子がマウスと非常に似通っていること、若齢ヒト腎臓では3次リンパ組織を認めないことを確認した。この所見より、加齢を背景とした3次リンパ組織形成は種を超えて保存された現象と考えられた。</p> <p>以上の研究は高齢者腎臓病の予後不良の原因解明に貢献し高齢者腎臓病の新規治療戦略開発に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（ 医学 ）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、平成 29 年 2 月 2 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日以降			